FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 118

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude CATALA

Né le 25 Septembre 1921, à Paris (XV^e^)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

ESSAI

SUR L'APPLICATION AU TRAITEMENT DES OTITES ET SINUSITES CHRONIQUES DES PROPRIÉTÉS ABIOTIQUES DE L'EXTRAIT D'ASPERGILLUS FUMIGATUS

Président : M. LEMAITRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

ISLEA

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **CATALA.**

Prénom : **Jean-Claude.**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

CATALA (Jean-Claude). — Essai sur l'application au traitement des otites et sinusites chroniques, des propriétés abiotiques de l'extrait d'aspergillus fumigatus. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 64 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

CATALA (Jean-Claude). — Essai sur l'application au traitement des otites et sinusites chroniques, des propriétés abiotiques de l'extrait d'aspergillus fumigatus. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 64 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

CATALA (Jean-Claude). — Essai sur l'application au traitement des otites et sinusites chroniques, des propriétés abiotiques de l'extrait d'aspergillus fumigatus. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 64 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

CATALA (Jean-Claude). — Essai sur l'application au traitement des otites et sinusites chroniques, des propriétés abiotiques de l'extrait d'aspergillus fumigatus. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 64 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1948 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude CATALA

Né le 25 Septembre 1921, à Paris (XV°)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

ESSAI

SUR L'APPLICATION AU TRAITEMENT DES OTITES ET SINUSITES CHRONIQUES DES PROPRIÉTÉS ABIOTIQUES DE L'EXTRAIT D'ASPERGILLUS FUMIGATUS

Président : M. LEMAITRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET,
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON/JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

ET

A MES ENFANTS

En témoignage d'une affection dont ils ignorent la profondeur.

A Monsieur le Professeur LEMAITRE

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il en soit ici très respectueusement remercié.

A MON MAITRE EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

LE DOCTEUR LALLEMANT

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

Qui m'a inspiré ce travail et l'a guidé de sa compétence et de ses conseils.

Il lui est dédié, en témoignage de ma très respectueuse affection.

A MES MAITRES
DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFEÔSEUR MONDOR.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER
(*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR LIAN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. EVEN.

MONSIEUR LE DOCTEUR DIGONNET.

A MES MAITRES D'ALGERIE

MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL BONNET.
Agrégé du Val de Grâce

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIODET.

Qui, pendant mes études, ont eu à tâche de me faire profiter le plus possible de leur expérience et de leur savoir.

Qu'il en soient ici très sincèrement remerciés.

A tous ceux qui, au cours de mes études médicales,
m'ont aidé, encouragé, assisté.
Cet ouvrage est modestement dédié.
En gage bien imparfait d'une grande reconnaissance.

INTRODUCTION

Aujourd'hui, où la lutte contre les microorganismes pathogènes arrive à un haut point d'efficacité par la découverte des propriétés abiotiques de certains microchampignons, souvenons-nous que PASTEUR, fondateur de la médecine microbienne, fut aussi le premier à découvrir l'antagonisme naturel des différents microorganismes.

Dans un mémoire écrit en collaboration avec JOUBERT et présenté à l'Académie des Sciences en 1877, on peut lire : « Chez les êtres inférieurs... la vie empêche la vie; un liquide envahi par un être aérobie permet difficilement la multiplication d'un autre microorganisme ».

METCHNIKOFF, ensuite, eut le premier l'idée de l'utilisation pratique de cet antagonisme.

Pendant plus de cinquante ans, malgré les travaux de DUJARDIN-BAUMETZ, de VAUDREMER, de d'HERELLE, la réalisation de cette hypothèse reste embryonnaire. Il fallut, pour qu'elle entre dans la voie des grandes réalisations pratiques, la sensationnelle découverte de FLEMMING, qui, en 1928, au St Mary Hospital, découvrit fortuitement, accidentellement presque, les propriétés bactériostatiques contre le staphylocoque d'une micro-moisissure, le *penicillium notatum.*

La pénicilline était née. Quatorze années furent nécessaires à l'école anglo-saxonne pour la mettre au point.

FLEMMING avait ouvert la voie et nombreux furent ceux qui, se lançant sur cette trace, entreprirent des recherches pour découvrir d'autres micro-champignons capables d'avoir des propriétés analogues. Ces recherches ne sont pas terminées. Le champ d'expérience est trop vaste. En effet, comme le dit Willaim J. ROBBINS, Directeur du Zooligical park of New-York : « Il existe trent mille espèces de champignons inférieurs. Quelques centaines seulement ont été jusqu'ici étudiées ».

Entre 1940 et 1943, la pénicilline est mise définitivement au point. Préparation, purification, utilisation, tous ces problèmes ont été successivement résolus par les Anglo-Américains.

En 1941, DUBOS, biologiste français, travaillant aux Etats-Unis, isole, à partir d'un germe du sol, le bacillus brevis, un produit aux propriétés différentes de celles de la pénicilline; c'est la gramicidine U. S. A.

En 1942, GRAUSE, de Moscou, d'une souche différente de bacillus brevis, isole un produit plus simple, c'est la gramicidine S (Soviétique).

En 1944, les Américains WAKSMAN, BUGIE, SCHATZ, préparent, à partir de l'actynomyces griseus, un nouvel abiotique, la streptomycine.

En 1945, le professeur HOLLANDE, de la Faculté de Montpellier, communique à l'Académie des Sciences ses travaux sur un extrait de clytocybe griva : la clytocybine.

Le fait majeur de ces découvertes successives est la non-superposition des résultats obtenus par ces différents produits; chacun a son utilisation propre, en raison de son action spécifique : la pénicilline contre les germes gram positifs; la gramicidine, contre les germes gram négatifs; la streptomycine, contre le bacille de Koch.

Ce sont donc des produits d'un intérêt médical puis-

sant, agissant dans certains cas jusqu'ici au-dessus des ressources de la thérapeutique.

En plus des produits particulièrement connus déjà cités, il faut nommer encore : la patuline et la claviformine, secrétées par des champignons de la famille des pénicillium et très voisins du genre notatum.

La flavicine et la clavicine, ainsi que l'acide helvolique, secrétés par les moisissures du genre aspergillus. C'est en partant d'une moisissure de ce genre, l'aspergillus fumigatus, que WAKSMAN et ses collaboratuers ont extrait, en 1943, un produit ayant des propriétés abiotiques qu'ils ont nommé fumigacine.

A partir du même cryptogame, a été réalisé en France une préparation nouvelle, baptisée, en raison de son origine, « aspergiline ».

L'ASPERGILLINE

L'aspergillus fumigatus est un champignon ascomycète, donc éloigné dans la classification du penicillium notatum, qui est un basidiomycète.

Les aspergillis sont très communs. L'aspergillus glaucus est la plus répandue des moisissures. L'aspergillus fumigatus, au contraire, est rare; il est pathogène, l'aspergillose étant la maladie des volailles et des gaveurs d'oies.

VAUDREMER fut le premier à utiliser, en 1913, un extrait d'aspergillus fumigatus pour traiter certaines formes de la tuberculose. Son vaccin, le V. A. V. (vaccin aspergillinique de VAUDREMER) est encore utilisé actuellement par certains.

En 1938, ANSLOW et RAISTRICK isolent, à partir d'une culture d'aspergillus fumigatus, un dérivé de la toluquinone, la fumigatine, présentant une action antibactérienne. élevée.

En 1942, WAKSMAN, HORNING et SPENCER isolent un corps cristallisé de formle inconnue, la fumigacine, soluble dans les solvants organiques et, légèrement, dans l'eau.

En 1945, ASCHOW et STRELITZ confirment que l'aspergillus fumigatus secrète des produits actifs contre les coccì gram positifs.

L'extrait actuellement utilisé par nous est un extrait total préparé à partir d'une culture d'aspergillus fumigatus sur un milieu minéral liquide; à sporulation, la

culture est arrêtée. Le liquide d'extraction du mycélium et celui de culture sont mélangés. Des précipitations à des pH différents éliminent des substances inactives, en particulier, des corps pigmentés. Le liquide est concentré au dixième de son volume initial. L'isotonie est assurée par une adjonction de chlorure de sodium. Le liquide est ensuite mis en ampoules scellées de 3 cm^3, après un filtrage sur bougie. Le produit présenté est jaune paille, inodore, de saveur très amère. Ill n'a pas besoin d'être conservé en glacière; il est en effet, thermostable.

D'après les études antérieures, on pouvait s'attendre à trouver dans cet extrait aspergillinique de la fumigatine et de la fumigacine. La fumigatine, isolée par ANSLOW et RAISTRICK en 1938, est un corps chimiquement défini : « 3 hydroxy-méthoxy-2-5-toluquinone » qui a une action anti-bactérienne sur le staphylocoque doré, à une concentration de 1/50.000e.

La fumigacine, extraite en 1942 de l'aspergillus fumigatus par WAKSMAN, HORNING et SPENCER, est un corps de formule chimique inconnue, cristalisant en longues aiguilles, actif contre les gram +, en praticulier le staphylocoque, à une dilution de 1/2.000.000 et peu actif contre les germes gram —.

L'extrait total d'aspergillus fumigatus devait donc avoir une action bactériostatique très nette in vitro contre les cocci gram + et en particulier le staphylocoque.

L'expérience n'a pas confirmé ces hypothèses. L'adjonction d'extrait total d'aspergillus fumigatus à un milieu de culture ne modifie pas notablement la croissance du germe cultivé. L'etrait total n'est ni bactériostatique, ni bactéricide, ni bactériolytique.

Il fut néanmoins essayé en médecine vétérinaire et les résultats obtenus furent remarquables, des guérisons rapides furent enregistrées (mastites, mammites angi-

nes, etc...). De plus, l'innocuité totale du produit fut démontrée. Alors qu'un milligramme de la fumigacine tuait une souris de 20 gr. en 24 heures, un cobaye de 600 grs. n'est pas incommodé par une dose totale de 6 cm^3 d'extrait concentré et purifié d'aspergillus fumigatus.

Comment expliquer des résultats aussi contradictoires et quel est le mode d'action de l'aspergillus ?

L'activité in vitro de l'extrait total d'aspergillus fumigatus (aspergilline) est presque nulle.

In vivo, cette action est certaine.

Une explication séduisante de cette différence d'action est celle d'un composé complexe, libérant dans l'organisme le principe abiotique actif.

Quelles sont les caractéristiques de ce principe inconnu ?

Il est soluble à l'eau. L'aspergilline est, en effet, une solution aqueuse.

Il est thermostable. L'aspergilline est soumise au cours de sa préparation à une température de 100°.

Il a une action élective contre les germes gram +, en particulier le staphylocoque.

Il a une faible toxicité.

Parmi les corps abiotiques extraits par les Américains de l'aspergillus fumigatus, la fumigacine isolée par WAKSMAN, HORING et SPENCER en 1942, a des propriétés identiques à celles du principe actif inconnu de l'aspergilline.

En effet, d'après WAKSMAN, la fumigacine est légèrement soluble à l'eau, thermostable, résistant à 85° pendant 15 minutes, a une action élective contre les germes gram +, particulièrement le staphylocoque, contre lequel elle est active à une concentration de 1/2.000.000.

Le seul point où la fumigacine diffère du principe actif de l'aspergilline est la toxicité. Un milligramme de fumigacine tue une souris de 20 grs. en 24 heures. Mais sa soubilité étant faible, on peut admettre qu'une solution de fumigacine ne soit pas plus toxique que l'aspergilline.

Devant cette parfaite identité d'action, il est séduisant d'envisager que le corps complexe inactif contenu dans l'aspergilline libère dans l'organisme de la fumigation. C'est tout au moins une expication possible de propriétés contradictoires de l'aspergilline.

MODE D'UTILISATION DE L'ASPERGILLINE EN THERAPEUTIQUE O. R. L.

Les extraits abiotiques peuvent être utilisés par voie générale ou locale, certains par l'une de ces deux voies, de préférence (gramicidine locale), d'autres par les deux indifféremment, comme la pénicilline.

L'aspergilline est susceptible d'être utilisée par les deux voies et les meilleurs résultats ont été obtenus en associant l'aspergillinothérapie locale à l'aspergillinothérapie générale. Mais l'efficacité respective de ces deux méthodes est bien inégale : le traitement local ne pouvant être qu'un adjuvant au traitement aspergilliné général. Si l'on voulait hypothétiquement chiffrer leurs actions respectives, ces deux modes d'application entreraient environ pour 80 % et 20 % dans le résultat définitif d'un traitement aspergilliné conduit à la fois généralement et localement. C'est pourquoi, lorsque des raisons pratiques interdisent un traitement local, l'aspergillinothérapie générale suffit le plus souvent.

Ainsi dans la furonculose du conduit auditif externe et de la face, nous avons essayé des injections d'aspergilline focale et périfocale, associées à un traitement général. Le résultat n'ayant pas été sensiblement supérieur à celui obtenu par le traitement général seul, la difficulté d'application du procédé nous a fait l'abandonner et, désormais, 96 % des furoncles sont guéris par le seul traitement général.

L'aspergillinothérapie générale se réalise dans la presque totalité des cas par voie parentérale (l'aspergilline semble néanmoins active per os; plusieurs guérisons de furoncles enregistrées par cette méthode, ainsi que celle d'une otite externe).

Le traitement sera appliqué par voie intra-musculaire, les injections sous-cutanées s'étant révélées douloureuses et aucun essai de perfusion intra-veineuse n'ayant — à notre connaissance — été tenté.

La tolérance est remarquable. Les nourrissons supportent deux ampoules de 3 cm^3 par jour. Au-dessus de cinq ans, la dose moyenne est de deux ampoules par jour, pendant 5 jours. Ce traitement, suffisant pour qu'un résultat se manifeste, consitue notre unité « série ». Il peut être considérablement augmenté. Des adultes ont supporté jusqu'à 8 ampoules par jour, pendant 5, 6, 10 jours si besoin est.

Il n'y a jamais d'accident; les rares incidents : douleur au lieu de la piqûre, céphalée, éruptions cutanées, vraisemblablement allergiques, réactivation d'un impétigo, poussée thermique légère, n'obligent jamais à interrompre le traitement.

A ce traitement général, on associe, chaque fois qu'il sera possible, un traitement local variant avec les lésions traitées :

dans les rhinites nous avons utilisé les gouttes nasales, les bains aspergillinés, les Proetz, les aérosols. Les bains prolongés assez longtemps donnent de bons résultats;

dans les sinusites frontales et maxillaires, on peut réaliser le remplissagle des sinus par la méthode de déplacement de Proetz, dans les sinusites maxillaires, l'injection après ponction a été essayée : dans l'ensemble, les Proetz donnent de bons résultats;

dans les otorrhées on utilise des mèches aspergillinées et des bains d'oreilles assez prolongés. On pourrait tenter des instillations tubaires d'aspergilline.

Ces indications permettent dans chaque cas de réaliser une aspergillinothérapie rationnelle. C'est sur ces bases que depuis septembre 1946, dans le service du Docteur LALLEMANT, ont été traitées un grand nombre de malades.

Dans une communication à la Société O. R. L., des Hôpitaux et dans un article du Médecin Français, le Docteur LALLEMANT et le Docteur TOMATIS, ont fait le point des résultats obtenus sur diverses affections oto-rhino-laryngologiques :

dans les furonculoses du conduit auditif externe de la face, ils enregistrent 96 % de guérisons;

dans les rhinites muco-purulentes, le pourcentage de résultats positifs est de 88 %, dont 44 % de guérisons;

dans les sinusites chroniques, 50 % de guérisons et 47 % d'améliorations;

dans les otites chroniques, 75 % de guérisons, 12 % d'améliorations.

C'est en présence de ces résultats particulièrement prometteurs, surtout au sujet des sinusites et des otites chroniques souvent non améliorées par ce traitement médical et où l'intervention chirurgicale est la seule thérapeutique efficace, qu'un nouveau travail fut décidé :

« Recherche systématique sur l'aspergillinothérapie des otites et sinusites chroniques ».

RECHERCHES SYSTEMATIQUES SUR L'ASPERGILLINOTHERAPIE DES OTITES ET SINUSITES CHRONIQUES

Le problème se posait ainsi :

Les importants pourcentages de guérisons étaient-ils définitifs ? La première statistique n'avait-elle pas été influencée par une série trop importante de succès ? Quelles étaient les raisons des différences de sensibilité à l'aspergillinothérapie ?

D'autre part, il fallait classer les résultats en succès ou en échecs, d'après une méthode sûre.

C'est ainsi que nous avons classé une otite chronique comme guérie, lorsque l'écoulement est tari, que le tympan est cicatrisé ou que la caisse a repris un aspect cicatriciel. Nous la considérons comme améliorée, si l'écoulement de fétide est devenu inodore, s'il a diminué d'abondance ou si l'oreille est simplement restée légèrement humide. Un assèchement temporaire n'est considéré que comme une amélioration.

Une sinusite chronique a été considérée comme guérie lorsque les sinus se sont éclaircis, lorsque les douleurs ont disparu et que la rhinorrhée a complètement cessé. Si une seule de ces conditions est remplie, elle est considérée comme améliorée.

Les statistiques des résultats publiés par le Docteur LALLEMANT et le Docteur TOMATIS, montraient que le plus grand nombre de guérisons avait été enregistré dans le traitement des furoncles. L'aspergilline avait

donc une action nettement anti-staphylococcique. Cette action avait d'ailleurs été signalée par MM. BOCAGE et MERCIER à la Société de Biologie, le 13 juin 1946. Leur observation nous a amenés à rechercher la spécificité d'action vis-à-vis d'autres germes.

Dans ce but, des prélèvements systématiques ont été effectués sur tous les malades atteints d'otites ou de sinusites chroniques avant leur traitement par l'aspergilline. Cette méthode nous a permis de vérifier que l'aspergilline avait une action efficace sur le staphylocoque, tant dans les lésions auriculaires que sinusales, action déjà soupçonnée, étant donnée son efficacité dans la furonculose.

OBSERVATION N° 1

Jacques F..., trente ans, marié, contrôleur, otite chronique droite, datant de 1940, évidement pétro-mastoïdien en 1944, otorrhée permanente ; pus filant, inodore.

Prélèvement le 5 juillet 1947, *staphylo pur.*

Traité par une série d'aspergilline et des bains d'oreille trois fois par jour.

Le 12 juillet 1947 : oreille sèche.

N'est plus revenu depuis.

Considéré comme guéri.

OBSERVATION N° 2

Mme V..., soixante-cinq ans.

Sinusite maxillaire gauche, datant de 1946, traitée sans succès à la pénicilline, sinus obscurci, douleurs sous-orbitaires, rhinorrhée muco-purulente abondante.

Prélèvement le 25 avril 1947 : *staphylo pur.*

Traitée par une série d'aspergilline et trois ampoules proetz tous les jours.

Le 2 mai 1947, amélioration.

Le traitement est continué.

Le 5 mai 1947, sinus gauche clair, plus de douleurs, plus de rhinorrhée, n'est plus revenue.

Considérée comme guérie.

Mais le traitement aspergilliné n'entraîne pas toujours la guérison des lésions à bactériologie staphylococcique. Il n'y a, quelquefois, qu'amélioration.

OBSERVATION N° 3

Michelle P..., neuf ans.

Otite droite depuis 1946.

Pus filant.

Prélèvement le 5 juillet 1947 : *staphylo.*

Traitée, aspergilline, une série.

Bains d'oreille trois fois par jour.

Le 12 juillet 1947, légère amélioration.

Le traitement est continué.

Le 19 juillet 1947, autre série : otorrhée persistante.

Le 26 juillet 1947, l'otorrhée est moins abondante, mais l'oreille n'est pas sèche.

Le traitement aspergilliné peut, même vis-à-vis d'une lésion à bactériologie staphylococcique, être absolument inefficace :

OBSERVATION N° 4

Monsieur Y..., quarante-six ans, marié, employé S. N. C. F.

Ethmoïdite depuis 1929.

Ecoulement muco-purulent abondant.

Prélèvement le 22 mai 1947 : *staphylo.*

Une série aspergilline — bains de nez.

Le 29 mai 1947 : résultat : 0.

Une série d'aspergilline : tous les jours proetz avec trois ampoules d'aspergilline.

Résultat : 0.

Nous avons aussi vérifié l'efficacité de l'aspergilline contre les lésions auriculaires et sinusales à bactériologie streptococciques.

OBSERVATION N° 5

Madame P..., quarante-et-un ans, célibataire, secrétaire.

Sinusite fronto-maxillaire bilatérale depuis 1945.

Anosmie depuis quinze jours.

Sinus maxillaires gauche et droit obscurcis.

Prélèvement le 15 mai 1947 : *streptocoques.*

Une série d'aspergilline, proetz tous les jours avec trois ampoules.

Le 22 mai 1947, odorat redevenu normal, plus de rhinorrhée, sinus maxillaire éclairci des deux côtés.

N'est plus revenue.

Considérée comme guérie.

OBSERVATION N° 6

Madame P... Fernande, quarante-sept ans, employée S. N. C. F.

Otite gauche évoluant depuis 1946.

Pus non fétide, pas de surdité.

Prélèvement le 1er juillet 1947, *strepto pur.*

Une série aspergilline, bains d'oreille trois fois par jour.

Le 8 juillet 1947 : oreille sèche.

N'est plus revenue.

Considérée comme guérie.

Mais il existe d'autres germes pour lesquels les résultats sont constamment négatifs, tant dans les lésions sinusales qu'auriculaires.

OBSERVATION N° 7

Annie M..., treize ans et demi.

Otite chronique droite depuis 1944.

Otorrhée ininterrompue.

Prélèvement le 20 avril 1947, *pneumobacille de Frienlander.*

Une série d'aspergilline. Bains d'oreille.

Le 27 avril 1947, résultat : 0.

Traitement poursuivi pendant vingt-quatre jours.

Résultat : aucune amélioration.

OBSERVATION N° 8

Madame B..., quarante-quatre ans.

Sinusite maxillaire chronique depuis 1923.

Opérée en 1924 et 1925.

Rhinorrhée abondante.

Prélèvement le 18 avril 1947 : *pneumo-bacille de Friedlander.*

Traitement : une série d'aspergilline.

Proetz tous les jours pendant dix jours.

Une série d'aspergilline. Aérosols d'aspergilline pendant dix jours.

Résultat : aucune amélioration.

OBSERVATION N° 9

Mme C... Jacqueline, trente ans.

Otite gauche depuis 1942.

Ecoulement intermittent.

Prélèvement le 16 juin 1947 : *coccobacilles.*

Une série d'aspergilline et bains d'oreille.

Résultat : aucune amélioration.

L'étude de ces résultats nous a amenés à penser que l'aspergilline était active contre les germes gram + et inactive contre les germes gram —.

En effet, nous avons traité 4 otites à germes gram +.

Nous avons obtenu :

2 guérisons	soit	50 %
1 amélioration	soit	25 %
1 échec	soit	25 %

Au total 75 % de résultats positifs.

Nous avons traité 5 sinusites à germes gram + :

Guéri 2	soit	40 %
amélioré 2	soit	40 %
subi 1 échec	soit	20 %

Au total 80 % de résultats positifs.

Soit, au total :

Malades traités à bactériologie gram + : 9.

Malades guéris	4	soit	44 %
Malades améliorés	3	soit	34 %
Malades échecs	2	soit	22 %

78 % des résultats +.

Chez les malades où l'examen bactériologique a révélé des germes gram —, l'examen des résultats donne :

Otites chroniques traitées : 4.

1 amélioration légère	soit	25 %
3 échecs	soit	75 %

Dans les sinusites à germes gram —, nous n'avons constaté ni guérisons, ni améliorations.

traité : 2 échecs : 2

Sur l'ensemble des malades à bactériologie gram —, le résultat total est de :

Malades traités : 6.

Pas de guérisons enregistrées.

1 amélioration soit 18 %

5 échecs soit 82 %

La spécificité d'action de l'aspergilline sur les germes gram +, est donc bien ainsi démontrée :

80 % de résultats positifs d'un côté, contre

80 % d'échecs environ, vis-à-vis des germes gram —.

Mais tous les prélèvements n'avaient pas révélé uniquement des germes gram + ou gram — purs; dans un grand nombre de cas, deux variétés, l'une gram —, l'autre gram +, sont associées.

Sur 15 otites chroniques ayant fait l'objet d'un prélèvement, nous avons trouvé :

4 otites à germes gram + purs

4 otites à germes gram — purs

7 otites à germes gram + et — associés,

c'est-à-dire environ 50 % des otites chroniques nous apparaissant comme ayant une flore microbienne mixte et 25 % ont une bactériologie gram + et 25 autres pour cent, uniquement gram —.

Sur 10 sinusites chroniques ayant fait l'objet d'un prélèvement, nous avons trouvé :

5 sinusites à germes gram +

2 sinusites à germes gram —

3 sinusites à germes gram + et — associés.

Quel allait être le résultat de l'aspergillinothérapie sur ces formes à flore microbienne mixte dans le traitement des otites chroniques,

Nous avons enregistré 1 guérison.

OBSERVATION N° 10

Guy H..., neuf ans.

Otite chronique gauche depuis 1946.

Pus filant inodore.

Prélèvement le 5 juillet 1947 : *staphylocoque, bacille gram* —.

Une série d'aspergilline et bains d'oreille trois fois par jour.

Le 12 juillet 1947 : amélioration.

Nouvelle série d'aspergilline.

Le 19 juillet 1947 : oreille sèche.

N'est plus revenu.

Considéré comme guéri.

Mais, le plus souvent, il n'y a qu'amélioration.

OBSERVATION N° 11

Lydia R..., dix-huit ans.

Otite chronique droite depuis l'âge de sept mois.

Pus fétide et grumeleux.

Prélèvement le 18 juin 1947 : *streptocoque, bacille gram* —.

Aspergilline, deux séries.

Bains d'oreille trois fois par jour.

Le 30 juin 1947 : pus inodore, écoulement moins abondant, amélioration assez importante.

Au total, dans les otites chroniques à flore microbienne gram associée, nous avons obtenu les résultats suivants :

otites chroniques traitées : 7
otites chroniques guéries : 1
otites chroniques améliorées : 6

soit 100 % de résultats positifs, dont 14 % de guérisons.

Dans les sinusites chroniques à flore microbienne gram associée, l'aspergillinothérapie procure quelquefois la guérison.

OBSERVATION N° 12

René J..., vingt-six ans.

Sinusite frontale bilatérale depuis 1945.

Douleur sus-orbitaire bilatérale.

Rhinorrhée purulente très abondante.

Prélèvement le 5 mai 1947 : *pneumobacille de Friedlander, cocci gram* +.

Aspergilline : une série.

Proetz, tous les jours trois ampoules.

Le 12 mai 1947 : plus de douleurs, plus de rhinorrhée.

N'est plus revenu.

Considéré comme guéri.

Le plus souvent, l'aspergillinothérapie n'apporte qu'une amélioration.

OBSERVATION N° 13

Mlle Josette Sc..., vingt-deux ans.

Sinusite maxillaire gauche depuis 1945.

Traitée sans succès par la pénicilline locale et générale.

Prélèvement le 28 juin 1947 : *gros bacilles gram* —, *fins bacilles gram* +.

Une série d'aspergilline et bains de nez matin et soir.

Le 5 juillet 1947 : la rhinorrhée a disparu, douleurs diminuées.

Au total, sur les sinusites chroniques à flore microbienne mixte, nous avons obtenu les résultats suivants :

sinusites chroniques traitées : 3.

guérison : 1 soit 33 %
amélioration : 2 soit 66 %

Les résultats totaux de l'aspergillinothérapie sur les otites et sinusites chroniques à flore microbienne mixte sont donc :

malades traités : 10
malades guéris : 2
malades améliorés : 8

soit un pourcentage de 100 % de résultats positifs, dont 18 % de guérisons.

Ayant maintenant les résultats du traitement sur les trois catégories bactériologiques envisagées, nous pouvons réaliser un tableau comparatif :

Otites à germes gram +
guérisons . . . . . 50 %
améliorations . . . . . 25 %
échecs . . . . . 25 %

Otites à germes gram —
guérisons . . . . . 0 %
améliorations . . . . . 25 %
échecs . . . . . 75 %

Otites à germes gram associés
guérisons . . . . . 14 %
améliorations . . . . . 86 %
échecs . . . . . 0 %

Sinusites à germes gram +
guérisons . . . . . 40 %
améliorations . . . . . 40 %
échecs . . . . . 20 %

Sinusites à germes gram —
guérisons . . . . . 0 %
améliorations . . . . . 0 %
échecs . . . . . 100 %

Sinusites à germes gram associés

guérisons . . . . . 33 %
améliorations . . . . . 66 %
échecs . . . . . 0 %

Le total des résultats pour les otites et sinusites chroniques à germes associés et gram + donne les chiffres suivants :

traités : 19 guéris : 6 améliorés : 11 échecs :2

alors que dans les sinusites et otites chroniques à germes gram —, le total est de :

traités : 6 guéris : 0 améliorés : 1 échecs : 5

La comparaison de ces deux résultats révèle la spécificité toute particulière de l'aspergilline vis-à-vis des germes gram positifs.

Mais le pourcentage des otites et sinusites chroniques à flore microbienne exclusivement gram — ,est faible et, dans l'ensemble, l'aspergillinothérapie donne dans ces affections, de bons résultats :

	traitées	guéries	amélior.	échecs
Otites chroniques	15	3	8	4
Sinusites chroniques ..	10	3	4	3

En résumé, le pourcentage des otites chroniques guéries est de 20 %. 55 % sont améliorées. 25 % ne sont pas influencées par le traitement.

30 % des sinusites chroniques sont guéries, — 40 % sont améliorées, — 30 % ne sont pas influencées par le traitement. Pour l'ensemble des malades traités, le pourcentage de guérison est de 24 % (6 malades). Il y a 48 % d'amélioration (12 malades) et 28 % (7 malades) n'ont pas été influencés par le traitement.

Je rappellerai ici les résultats communiqués par le Docteur LALLEMANT, à la Société d'O. R. L. :

	guéries	améliorées	échecs
Otites chroniques	66 %	17 %	17 %
Sinusites chroniques. ..	50 %	45 %	5 %

Les deux résultats sont à peu près comparables, le pourcentage de résultats positifs étant à peu près le même dans les deux statistiques. Le pourcentage inférieur des guérisons dans la deuxième étude provient vraisemblablement d'un manque de recul suffisant lors de l'établissement de la première statistique.

COMPARAISON ENTRE LES RESULTATS OBTENUS PAR L'ASPERGILLINOTHERAPIE ET CEUX OBTENUS PAR D'AUTRES THERAPEUTIQUES

La connaissance où nous sommes maintenant des résultats de l'aspergillinothérapie dans le traitement des otites et sinusites chroniques nous oblige, pour avoir une exacte appréciation de leur valeur, à confronter ces résultats avec ceux obtenus par d'autres traitements, en particulier la sulfamidothérapie et la pénicillinothérapie.

La sulfamidothérapie enregistre quelques succès dans le traitement des otites aiguës, où malgré tout, son action est discutée et beaucoup se refusent à l'employer systématiquement. Dans les otites chroniques, la sulfamidothérapie générale, a une action à peu près nulle. Localement, elle procure quelques améliorations. Celles-ci sont peu importantes et passagères. Dans les sinusites chroniques, l'action de la sulfamidothérapie est incertaine. Il n'y a que dans les sinusites aiguës, que son rôle soit réellement efficace. Dans l'ensemble, la valeur curative de l'aspergilline dans les traitements des otites et sinusites chroniques est bien supérieure à celle des sulfamides.

Plus intéressante est la comparaison des résultats obtenus dans le traitement des sinusites et otites chroniques par la pénicillinothérapie. Pour juger des propriétés thérapeutiques de la pénicilline, le mieux est

de faire appel aux auteurs américains qui l'utilisèrent depuis 1940.

SMITH, dans les Archives de l'O. R. L., de Chicago (1/1/46, p. 12 à 16), déclare extrêmement remarquable l'action de la pénicilline dans les otites aiguës, mais CONLEY, dans les mêmes Archives (5/11/45, p. 374-5), faisant état de ses propres statistiques, estime que la pénicilline générale est inactive dans le traitement des otites chroniques et que la pénicilline locale apporte une amélioration dans 53 % des cas. Il ne cite aucune guérison. L'aspergillinothérapie, avec ses 75 % de résultats positifs, dont 20 % de guérisons, apparaît donc supérieure à la pénicillinothérapie.

Dans les sinusites chroniques, HAUSER et WORK, dans les Archives O. R. L. de Chicago (3/3/45, p. 116 et 169), déclarent qu'ils améliorent un grand nombre de sinusites par perfusion de pénicilline, mais il s'agit de sinusites post-traumatiques et ils ne parlent, là encore, que d'améliorations. SMITH (1/1/46, p. 12-16) admet que les résultats de la pénicillinothérapie appliquée aux sinusites chroniques sont bons, mais ne cite aucun chiffre. Il n'y a pas lieu de croire qu'ils soient supérieurs à ceux obtenus par l'aspergillinothérapie : 70 % de résultats positifs, dont 30 % de guérisons.

De la comparaison de ces chiffres, l'efficacité toute particulière de l'aspergilline dans le traitement des otites et des sinusites chroniques apparaît évidente.

L'aspergillinothérapie ne doit être tentée que lorsque le traitement chirurgical ne s'impose pas par des signes d'alarme. De même, au cours des accidents aigus survenant comme complication d'une otite ou sinusite chronique, elle doit céder la place à la pénicilline. Nous manquons, en effet, de renseignements sur l'efficacité de l'aspergilline contre les thrombophlébites, méningites ou abcès du cerveau, survenant au cours des otites et des sinusites. En effet, nous ne nous sommes

jamais cru autorisé à rejeter la pénicillinothérapie en face d'un cas semblable pour essayer l'aspergillinothérapie, dont l'action était absolument inconnue.

Nous voudrions terminer ce chapitre en rappelant que la pénicilline actuelle est extrêmement purifiée et que les auteurs américains estiment que son efficacité présente, est moins considérable que lorsqu'elle était beaucoup moins pure. L'aspergilline est un extrait total d'aspergillus fumigatus; elle ne subit qu'une purification incomplète et ce'st peut être une des raisons de son efficacité.

ESSAI D'UNE THERAPEUTIQUE ASSOCIEE ASPERGILLINE-SULFAMIDE

Les résultats obtenus dans le traitement des otites et sinusites chroniques par l'aspergillino-thérapie sont donc bien supérieurs à ceux obtenus par une quelconque autre thérapeutique. Ils ne sont néanmoins pas satisfaisants, puisque, sur 72 % de résultats positifs, nous n'avons obtenu que 24 % de guérisons; 48 % de malades ne sont donc qu'améliorés; ces améliorations sont évidemment heureuses, mais, pour les malades, elles sont presque inexistantes : l'otorrhée persiste, la rhinorrhée n'a pas disparu. Il nous faut rechercher un résultat plus complet : la guérison. Il fallait donc essayer, par un moyen quelconque, d'agir sur ces 48 % d'améliorés pour en faire, si possible, 48 % de guéris.

C'est ainsi que nous avons été amenés à essayer une thérapeutique associée « *aspergillino-sulfamidée* ».

En effet, l'association pénicillino-sulfamide est synergique. Cela a été vérifié par la méthode photoélectrique par MM. BONET et MAURY. On pouvait espérer qu'il en serait de même pour l'association « aspergilline-sulfamide ».

Il y avait plusieurs méthodes pour réaliser une pareille association médicamenteuse. Dans le traitement des otites chroniques, nous nous sommes arrêtés à celle qui nous a paru la moins choquante pour le malade, en associant l'aspergillino-thérapie générale à la sulfamido-thérapie locale, réalisée par l'instillation dans l'oreille de solutions sulfamidées à haute concentra-

tion, du genre solu-fontamide ou solu-médine, sans que l'une ou l'autre de ces spécalités ait paru préférable.

Dans les sinusites chroniques, nous avons associé les deux thérapeutiques générales, ainsi que dans les otites chroniques ayant résisté au premier traitement. La sulfamido-thérapie générale a été réalisée avec la thiazomide, à la dose moyenne de 13 grammes en quatre jours, soit 4 grammes le premier jour et 3 grammes les trois autres jours, les comprimés étant pris toutes les trois heures.

La première série de malades traités a été celle à flore microbienne gram-associés qui avait été améliorée par l'aspergillino-thérapie seule. Nous avons obtenu quelquefois la guérison.

OBSERVATION N° 14

Roger B..., vingt-huit ans.

Otite chronique droite depuis 1945, pus filant.

Prélèvement le 10 juillet 1947 : *staphylocoque diplo-bacille.*

Traité : une série d'aspergilline, bains d'oreille trois fois par jour.

Le 17 juillet 1947 : écoulement diminué.

Traitement mixte : aspergilline-sulfamide locale.

Le 24 juillet 1947 : oreille sèche.

N'est plus revenu.

Considéré comme guéri.

Quelquefois, il y a seulement augmentation de l'amélioration enregistrée déjà par l'aspergillino-thérapie.

OBSERVATION N° 15

Odette N..., onze ans.

Otite chronique bilatérale depuis 1946.

Prélèvement le 28 juin 1947 : *bacilles gram —, cocci gram +.*

Une série d'aspergilline. Bains d'oreille.

Le 5 juillet 1947 : améliorée ; écoulement diminué.

Le traitement aspergilliné est continué, associé avec solu-fontamide C.

Le 12 juillet 1947, grosse amélioration. Les deux oreilles coulent très légèrement.

Le traitement mixte est poursuivi.

Le 26 juillet 1947, les oreilles coulent encore.

Aspergilline, générale et solumédine locale.

Le 2 août 1947, otorrhée droite persistante, otorrhée gauche, oreille légèrement humide.

Au total, sur quatre otites à germes gram associés ayant été favorablement influencées par le traitement aspergilline, la thérapeutique associée aspergilline-sulfamide a donné les résultats suivants :

Traitées : 4 { guéries : 2 ; améliorées : 2

L'efficacité de cette thérapeutique associée s'est aussi révélée dans le traitement des sinusites :

OBSERVATION N° 15 *bis*

Mlle Sc... Josette, célibataire.

Sinusite maxillaire gauche depuis 1945.

Traitée sans succès par la pénicilline.

Prélèvement le 28 juin 1947 : *gram associés.*

Une série d'aspergilline, bains de nez.

Le 5 juillet 1947, améliorée.

Traitée par une série d'aspergilline générale.

Thiazomide générale : 13 gr. en quatorze jours.

Le 19 juillet 1947 : plus de douleurs, plus de rhinorrhée.

Sinus maxillaire gauche éclairci.

N'est plus revenue.

Considérée comme guérie.

Le traitement associé sulfamide-aspergilline fut ensuite essayé sur les malades à lésions bactériologiquement gram-négatives, améliorées par l'aspergillino-thérapie.

OBSERVATION N° 16

M. Pierre F..., trente-cinq ans.

Otorrhée permanente gauche depuis l'âge de dix ans.

Prélèvement le 21 juin 1946 : *bacille gram* —.

Traité par l'aspergilline, une série.

Bains d'oreille.

Le 12 juillet 1947, amélioration.

Traitement institué : aspergilline-sulfamide.

Le 19 juillet 1947 : pas de changement.

Dans l'ensemble, le traitement aspergillino-sulfamide est aussi inefficace vis-à-vis des lésions à flore microbienne gram-négative que le traitement aspergilliné seul.

Nous avons essayé le traitement aspergillino-sulfamide sur les lésions bactériologiquement gram + n'ayant pas été influencées par l'aspergillino-thérapie, ou seulement améliorées.

OBSERVATION N° 17

Mme G..., cinquante-six ans, surveillante à Beaujon.

Ethmoïdite depuis trois ans.

Prélèvement le 22 juin 1947 : *strepto, staphylo.*

Une série d'aspergilline et proetz tous les jours.

Le 29 juin 1947 : légère amélioration.

On institue un traitement d'aérosols aspergilline, puis d'aérosols pénicilline. Amélioration.

Mais, le 2 août 1947 : rhinorrhée toujours purulente et abondante.

On institue un traitement mixte aspergilline-thiazomide, sur les bases indiquées plus haut.

Le 5 août 1947, grosse amélioration, mais, après une nouvelle série de traitement mixte.

Le 11 août 1947 : rechute.

OBSERVATION N° 3 *bis*

Michel P..., neuf ans.

Otite droite depuis six mois, pus filant.

Prélèvement le 5 juillet 1947, *staphylo.*

Traitée par trois séries d'aspergilline, bains d'oreille.

Le 26 juillet 1947, légère amélioration.

On institue un traitement mixte aspergilline-sulfamide (solufontamide).

Le 2 août 1947 : pas de changement notable à signaler.

Sur les lésions à flore microbienne gram +, le traitement mixte aspergillino-sulfamide ne paraît pas avoir une action supérieure à celle de l'aspergillino-thérapie seule.

En dernier lieu, nous avons été amenés à utiliser le traitement associé dans des cas où s'était développée une aspergillino-résistance.

OBSERVATION N° 18

Huguette Ch..., dix-sept ans.

Sinusite frontale bilatérale depuis 1937.

Traitée pour la première fois par l'aspergilline en février 1947, avec un succès considérable (par la seule aspergillino-thérapie locale).

Récidive en avril 1947.

Traitée par une série d'aspergilline et proetz tous les jours. Amélioration assez nette.

En juillet 1947, récidive.

Traitée par une série d'aspergilline et proetz.

Résultat nul.

Prélèvement le 23 juillet 1947 : *cocci gram* +.

On institue un traitement mixte d'aspergilline (quatre ampoules par jour) et thiazomide (15 gr. en quatre jours).

Le 29 juillet 1947, plus de douleurs, plus de rhinorrhée.

N'est plus revenue.

Considérée comme guérie.

En résumé, l'aspergillino-sulfamido-thérapie ne semble avoir une efficacité certaine que contre les lésions à flore microbienne gram-associée ayant été améliorées par l'aspergillino-thérapie.

En effet, sur cinq malades appartenant à cette catégorie et traités par l'aspergillino-sulfamido-thérapie, nous avons obtenu :

Trois guérisons — deux améliorations considérables, alors que dans tous les autres cas de malades à lésions bactériologiquement gram — ou gram + les résultats ont été à peu près nuls (exception faite pour le cas n° 18 d'aspergillino-résistance).

Nous pouvons maintenant considérer les résultats définitifs de notre double thérapeutique, mais nous aurons à noter à deux sortes de résultats; en effet, nous n'avons pas traité par la thérapeutique associée tous les malades dont les lésions à flore microbienne gram associée avaient été améliorées par l'aspergillino-thérapie.

Nous avons traité sept otites chroniques à flore microbienne gram associée :

1 a été guérie — 6 améliorées

Sur ces six, quatre seulement ont été soumises au traitement aspergillino-sulfamide.

2 ont été guéries, soit 50 %

Le résultat définitif réel serait donc :

otites à flore microbienne gram associée } traitées : 7 { guéries : 3 / améliorées : 4

mais l'extrapolation des résultats donnerait, si toutes les otites avaient été traitées par la thérapeutique associée :

guéries : 4 — améliorées : 3

De même, pour les sinusites à flore microbienne gram associée, trois ont été traitées par l'aspergilline. Nous avons obtenu :

1 guérison — 2 améliorations

Une des « améliorations » a été soumise au traitement associé : elle a guéri. Le résultat définitif est donc :

guéries : 2 — améliorée : 1

Mais, étant donné qu'une seule sinusite a été traitée par l'association aspergillline-sulfamide, nous ne pouvons en déduire un pourcentage exact des guérisons.

L'observation des résultats après application successive des deux traitements donne les chiffres suivants :

	traitées	guéries	amélior.	échecs
Otites chroniques	15	5	6	4
soit		33 %	40 %	27 %
Sinusites chroniques ..	10	5	2	3
soit		50 %	20 %	30 %

Le pourcentage de résultats positifs dans le traitement des otites chroniques est donc de 73 %, dont 33 % de guérisons.

Le pourcentage total d'améliorations dans les sinusites chroniques est de 70 %, dont 40 % de guérisons.

Les résultats totaux obtenus par les deux traitements successifs sont donc, comparés à ceux obtenus par l'aspergillino-thérapie seule :

	Double traitement	Aspergilline seule
Traités	25	25
Guéris	10	6
Améliorés	8	12
Echecs	7	7

On voit par ce tableau que le pourcentage des échecs n'est pas diminué. Le nombre de résultats positifs reste le même. Seul le pourcentage des guérisons est presque doublé.

QUELQUES CONSIDERATIONS CLINIQUES SUR L'ASPERGILLINOTHERAPIE

L'étude bactériologique systématique des lésions chroniques auriculaires et sinusales soumises à l'aspergillino-thérapie et aux traitements associés aspergilline-sulfamides révèle qu'une grande part des insuccès incombre à l'existence de lésions à flore microbienne gram —.

Toutes les lésions à flore microbienne gram associée sont favorablement influencées.

Envers les lésions à flore microbienne gram + nous n'avons enregistré que 20 % d'échecs, mais contre celles à flore microbienne gram —, le pourcentage des échecs atteint 85 %.

Il serait donc souhaitable qu'en présence d'une otite ou sinusite chronique, un examen bactériologique soit systématiquement pratiqué, la découverte d'une flore microbienne uniquement gram négative rendant inutile l'application d'un traitement aspergilliné ou aspergillino-sulfamidé.

Mais il peut être difficile, en clientèle privée, de pratiquer un prélèvement aseptique, soit par manque de matériel, soit par refus du malade.

Toutes les fois qu'un prélèvement ne pourra être fait, la meilleure tactique à suivre sera l'institution d'un traitement d'épreuve. Dans 75 % des cas, au bout de la première semaine, un résultat positif sera obtenu. Si, au bout de deux semaines, aucun résultat n'a été

enregistré, il sera vraisemblable que la lésion est due à un germe aspergillino-résistant.

En cas de succès et si la guérison n'a pas été obtenue par la seule aspergillino-thérapie, il faudra systématiquement essayer le traitement mixte aspergillino-sulfamidé. Dans 50 % des cas, ces deux traitements successifs apporteront la guérison.

Mais un point demandait à être élucidé.

Existe-t-il une aspergillino-résistance ?

Quels sont ses rapports avec la pénicillino-résistance ?

Il existe, en effet, une aspergillino-résistance. Rappelons ici l'observation n° 18. (Huguette Ch..., dix-sept ans, sinusite frontale bilatérale depuis 1937, traitée avec succès par l'aspergilline en février 1947, récidive en avril; un deuxième traitement se montre moins efficace et il est nécessaire d'y adjoindre des proetz journaliers à l'aspergilline; en juillet, un traitement général et local sera entièrement inefficace).

Il est évident que chez cette malade s'est constituée une aspergillino-résistance progressive. Elle a été annulée par le traitement mixte sulfamide-aspergilline.

S'agit-il d'une aspergillino-résistance des germes pathogènes ou d'un état humoral particulier au malade, il est difficile de résoudre le problème. Mais, en présence de la réalité de l'aspergillino-résistance, il faut observer certaines règles dans l'application du traitement. Il doit être toujours énergique et court pour ne pas développer inutilement la résistance. Un deuxième traitement doit toujours être plus énergique que le premier.

Il était intéressant de chercher à élucider les rapports entre la pénicillino-résistance et l'aspergillino-résistance. Ils pouvaient se présenter sous deux formes :

Un traitement antérieur à la pénicilline constituait-

il un handicap pour un traitement aspergilliné. Quelques observations vont répondre à cette question.

OBSERVATION N° 2 *bis*

Mme V..., soixante-cinq ans.

Sinusite maxillaire gauche datant de 1946.

Traitée sans succès par la pénicilline.

Dix piqûres intra-musculaires.

(La malade ne peut préciser le nombre d'unités utilisées.)

Guérison par deux séries d'aspergilline, sept proetz à l'aspergilline.

OBSERVATION N° 13 *ter*

Mlle Sc... Josette, vingt-deux ans.

Sinusite maxillaire gauche depuis 1945.

En 1946, légère amélioration par la pénicilline locale et générale.

Guérison par deux séries d'aspergilline et 13 gr. de thiazomide en quatre jours.

OBSERVATION N° 17 *bis*

Madame G..., cinquante-six ans.

Ethmoïdite suppurée depuis trois ans.

Traitée par aérosols de pénicilline durant tout le mois de juillet 1947.

Résultat incertain.

Grosse amélioration par deux séries d'aspergilline et 13 gr. de thiazomide en quatre jours.

Il apparaît donc comme vraisemblable qu'un traitement pénicilliné antérieur n'empêche nullement l'efficacité de l'aspergillino-thérapie.

D'autre part, nous avons traité des otorrhées aiguës chez des nourrissons par l'aspergillino-thérapie locale et générale. Ce traitement a toujours été inefficace. Mais, dans deux cas, il n'a pas empêché un traitement pénicilliné indiqué pour une infection intercurrente, de donner de bons résultats.

On peut donc en conclure que, malgré leur proche parenté, la pénicilline et l'aspergilline ne réalisent pas dans l'organisme de modifications humorales superposables.

OBSERVATIONS

A) OTITES CHRONIQUES.

Madame A...

Evidement pétro-mastoïdien en 1929.

Otorrhée persistante fétide.

Prélèvement le 20 avril 1947 : staphylocoque gram +.

Trois séries d'aspergilline.

RESULTAT : 0.

André M..., treize ans et demi.

Otite chronique droite depuis 1944.

Otorrhée ininterrompue.

Pus non fétide.

Prélèvement le 24 avril 1947 : pneumo-bacille de Friedlander gram —.

Deux séries d'aspergilline.

RESULTAT : 0.

Madame Jacqueline C..., trente ans.

Otite gauche depuis 1942.

Ecoulement intermittent.

Prélèvement le 16 juin 1947 : cocco-bacille gram —.

Trois séries d'aspergilline.

RESULTAT : 0.

Lydia R..., dix-huit ans.

Otite chronique droite depuis l'âge de sept mois et demi.

Ecoulement intermittent, fétide.

Prélèvement le 18 juin 1947 : streptocoque, bacille gram — (gram associés).

Deux séries d'aspergilline locale et générale.

Le 30 juin 1947 : écoulement inodore.

Otorrhée moins abondante.

AMELIOREE.

M. Pierre F..., trente-cinq ans.

Otite chronique gauche depuis l'âge de dix ans.

Otorrhée permanente.

Prélèvement le 21 juin 1947 : bacille diphtérique gram —.

Une série d'aspergilline.

Le 12 juillet 1947, légère amélioration.

Traitement mixte, solufontamide locale.

Aspergilline générale.

Le 19 juillet 1947, *l'amélioration n'est pas plus considérable.*

AMELIORE.

André D..., dix ans.

Otite chronique depuis l'âge de dix-huit mois.

Prélèvement le 26 juin 1947 : streptocoque, bacille gram — (gram associés).

Deux séries d'aspergilline.

Le 10 juillet 1947 : amélioration.

Traitement mixte, solufontamide locale, aspergilline générale.

Le 16 juillet 1947 : otorrhée disparue.

Le tympan n'est pas cicatrisé, mais la caisse est normale.

GUERI.

Nicole C..., onze ans et demi.

Otite traumatique depuis six mois.

Prélèvement le 27 juin 1947 : staphylocoque, bacille gram — (gram associés).

Une série d'aspergilline.

Le 3 juillet 1947 : amélioration.

AMELIOREE.

Odette N..., onze ans.

Otite bilatérale depuis 1946.

Prélèvement le 28 juin 1947 : cocci gram +, bacille gram — (gram associés).

Une série d'aspergilline locale et générale.

Le 5 juillet 1947 : amélioration.

Traitement mixte par solufontamide locale et aspergilline générale.

Deux séries successives.

L'amélioration est confirmée.

AMELIOREE.

Claude M..., trois ans et demi.

Otite chronique depuis 1945.

Prélèvement le 1er juillet 1947 : bacille diphtérique gram —.

Deux séries d'aspergilline.

Très légère amélioration.

Considéré comme ECHEC.

Madame Fernande P..., quarante-sept ans, S. N. C. F.

Otite gauche depuis 1946.

Prélèvement le 1er juillet 1947 : streptocoque gram +.

Une série d'aspergilline locale et générale.

Le 8 juillet 1947 : oreille sèche, tympan en voie de cicatrisation.

GUERIE.

Jacques F..., trente ans, contrôleur.

Otite chronique droite depuis 1940.

Evidement pétro-mastoïdien en 1944.

Otorrhée permanente.

Prélèvement le 5 juillet 1947 : staphylocoque gram +.

Une série d'aspergilline locale et générale.

Le 12 juillet 1947 : oreille sèche, caisse normale.

GUERI.

Guy H..., neuf ans.

Otite droite depuis 1946.

Prélèvement le 5 juillet 1947 : staphylocoque, bacille gram — (gram associés).

Une série d'aspergilline locale et générale.

Le 12 juillet 1947 : oreille sèche.

Tympan en voie de cicatrisation.

GUERI.

Michelle P..., neuf ans.

Otite droite depuis 1946.

Pus filant.

Prélèvement le 5 juillet 1947 : staphylocoque gram +.

Trois séries d'aspergilline locale et générale.

Le 27 juillet 1947 : pas d'amélioration.

Essai du traitement mixte aspergilline-sulfamide.

RESULTAT : 0.

Roger B..., vingt-huit ans.

Otite chronique droite depuis 1944.

Otorrhée permanente.

Prélèvement le 10 juillet 1947 : staphylocoque, diplobacille (gram associés).

Une série d'aspergilline.

Le 17 juillet 1947 : amélioration.

Traitement mixte solu-fontamide local, aspergilline générale.

Le 27 juillet 1947 : l'oreille sèche, caisse normale.

GUERI.

Françoise M..., dix-huit ans.

Otite chronique gauche depuis 1936.

Otorrhée permanente.

Prélèvement le 10 juillet 1947 : cocci gram +, bacille gram — (gram associés).

Une série d'aspergilline.

Le 17 juillet 1947 : amélioration.

Traitement mixte aspergilline générale, solu-fontamide local.

L'amélioration est renforcée.

On essaye le thiazomide général associé à l'aspergilline générale.

Pas de changement.

AMELIOREE.

B) SINUSITES CHRONIQUES.

Madame B..., quarante-quatre ans.

Sinusite maxillaire bilatérale depuis 1923.

Opérée en 1924 et 1925.

Rhinorrhée muco-purulente abondante.

Prélèvement le 18 avril 1947 : pneumobacille de Friedlander, gram —.

Traitée par une série d'aspergilline et proetz tous les jours pendant dix jours.

Résultat insignifiant.

Autre série d'aspergilline, aérosols aspergillinés pendant dix jours.

RESULTAT : 0.

Madame V..., soixante-cinq ans.

Sinusite maxillaire gauche datant de 1946, traitée sans succès à la pénicilline.

Sinus obscurci, rhinorrhée purulente.

Douleur sus-orbitaire.

Prélèvement le 25 avril 1947 : staphylocoque gram +.

Traitée par une série d'aspergilline et proetz pendant sept jours.

Le 2 mai 1947 : amélioration.

Nouvelle série d'aspergilline.

Le 9 mai 1947 : sinus clair, la rhinorrhée et les douleurs ont disparu.

GUERIE.

René J..., vingt-six ans.

Sinusite frontale bilatérale depuis 1945.

Douleurs frontales. Rhinorrhée abondante.

Prélèvement le 5 mai 1947 : pneumobacille de Friedlander, cocci gram + (gram associés).

Aspergilline, une série.

Proetz tous les jours pendant sept jours.

Le 12 mai 1947 : tous les signes ont disparu.

GUERI.

Madame P..., quarante-et-un ans, secrétaire.

Sinusite fronto-maxillaire bilatérale depuis 1945. Anosmie depuis quinze jours.

Les deux sinus maxillaires sont obscurcis.

Prélèvement le 15 mai 1947 : streptocoque gram +.

Une série d'aspergilline.

Proetz tous les jours pendant une semaine.

Le 22 mai 1947 : l'odorat est revenu, les deux sinus maxillaires sont éclaircis.

GUERIE.

M. J..., quarante-six ans, S. N. C. F.

Ethmoïdite depuis 1929.

Ecoulement muco-purulent abondant.

Prélèvement le 22 mai 1947 : staphylocoque gram +.

Une série d'aspergilline, bains de nez aspergillinés.

Le 29 mai 1947 : résultat 0.

Une série d'aspergilline, proetz pendant une semaine.

Le 5 juin 1947 : résultat 0.

RESULTAT : 0.

Jean M..., onze ans.

Sinusite frontale droite depuis 1945.

Prélèvement le 23 juin 1947 : pneumobacille de Friedlander gram —.

Deux séries d'aspergilline.

Proetz tous les jours pendant dix jours.

RESULTAT : 0.

Mlle Josette Sc..., vingt-deux ans.

Sinusite maxillaire gauche depuis 1945.

Traitée sans succès par la pénicilline.

Sinus maxillaire gauche obscurci.

Prélèvement le 28 juin 1947 : bacille gram —, bacille gram + (gram associés).

Une série d'aspergilline, bains de nez à l'aspergilline.

Le 5 juillet 1947 : la rhinorrhée a disparu.

Douleur : 0.

Traitement mixte : aspergilline-sulfamide.

Le 19 juillet 1947 : plus de rhinorrhée, plus de douleur, sinus maxillaire gauche éclairci.

GUERIE.

Madame G..., cinquante-six ans.

Ethmoïdite depuis trois ans.

Prélèvement le 22 juin 1947 : streptocoque gram +.

Une série d'aspergilline.

Proetz tous les jours pendant une semaine.

Le 29 juin 1947 : amélioration légère.

On fait un traitement d'aérosols de pénicilline.

Le 2 août 1947, devant la persistance de lésion, on essaye le traitement mixte aspergilline-sulfamide.

Le 5 août 1947 : très grosse amélioration.

AMELIOREE.

Michelle D..., deux ans.

Ethmoïdite depuis un an.

Prélèvement le 8 juin 1947 : pneumocoque bacille gram — (gram associés).

Deux séries d'aspergilline.

AMELIOREE.

Huguette Ch..., dix-sept ans.

Sinusite frontale bilatérale depuis 1937.

Traitée par l'aspergilline en février 1947.

Succès total, mais récidive en avril 1947.

La guérison ne peut être obtenue que par un traitement de proetz à l'aspergilline pendant dix jours, exécuté conjointement à l'aspergillino-thérapie générale.

En juillet : récidive.

L'aspergilline ne donne plus aucun résultat.

Il s'est développé une aspergillino-résistance nette.

Le 23 juin 1947, prélèvement : cocci gram +.

On essaye un traitement mixte aspergilline-sulfamide.

Le 29 juillet 1947 : rhinorrhée 0, douleurs 0.

GUERIE.

CONCLUSIONS

L'aspergilline est un abiotique extrait de l'*Aspergillus fumigatus,* inactif in vitro, actif in vivo. Son action relève vraisemblablement de la libération dans l'organisme de « fumigacine », abiotique extrait en 1942 de l'*Aspergillus fumigatus* par WAKCOMAN.

C'est un médicament, thermostable non toxique, se prescrivant en solution toute prête, utilisable par voie locale ou générale.

Les résultats obtenus par l'aspergillinothérapie et le traitement mixte « aspergilline-sulfamide » contre les otites et sinusites chroniques sont les suivants :

Traitement des otites chroniques : guérisons, 33 % ; améliorations 44 %. Dans le traitement des sinusites chroniques, les résultats sont comparables : 30 % de guérisons, 40 % d'améliorations.

Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus par n'importe quelle autre thérapeutique.

L'aspergillinothérapie devrait donc être employée systématiquement contre toutes les otites et sinusites chroniques. L'aspergillino-résistance ultérieure n'est pas à craindre. L'augmentation des doses et le traitement mixte aspergillline-sulfamide en viendront à bout.

D'autre part, l'aspergilline ne développe pas de résistance à la pénicilline, en cas de complications aiguës ou d'affections intercurrentes, celle-ci conserve toute son efficacité.

L'aspergilline actuelle est encore imparfaite, le gros défaut est l'impossibilité de dosage biologique pouvant entraîner des différences d'efficacité entre les produits de différentes livraisons. Ceci constitue une gêne non négligeable. Il serait souhaitable que très rapidement une méthode de dosage soit mise au point.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse
LEMAITRE

Vu, le Doyen de la Faculté des Sciences
Chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris :
CABANNES

BIBLIOGRAPHIE

En raison du nombre considérable de documents existants, nous ne citons que ceux étudiés par nous :

1°. — Bernard (J.). — La pénicilline, 1945.

2°. — Conley. — *Arch. O. R. L.*, Chicago, 42, 5 novembre 1945, p. 374-375.

3°. — Lallemant et Tomatis. — Utilisation en thérapeutique O. R. L. d'extraits aspergillinaires. *Le Médecin Français*, 27 avril 1947, pp. 107-110.

4°. — Martin, Nitti, Sureau et Berrod. — La pénicilline, 1945.

5°. — Hauser, Work. — *Arch. O. R. L.*, Chicago, 43, 3 mars 1947, pp. 161-169.

6°. — Smith. — *Arch. O. R. L.*, Chicago, 43, 1er janvier 1946, pp. 12-16.

7°. — Terracol. — Les sulfamides en O. R. L., 1945.

8°. — Tomatis. — *Communication à la Société d'O. R. L.*, 17 avril 1947.

9°. — Waksman, Horning et Spencer. — Two antagonistic fungi : aspergillus fumigatus and aspergillus clavatus and their antibiotic substences. *J. Bact.*, march 1943, t. XLV, pp. 233-148.

10°. — Waksman, Horning et Spencer. — The production of two anti-bacterial substences : fumigacin and clavacin. *Science*, august 1942, t. XCVI, pp. 202-203.

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S